

**DOCKING PROTEIN ARGONAUTE dengan siRNA
TERMODIFIKASI**



**RIBKA DJAJANTO
2443009053**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2013

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Docking Protein Argonaute dengan siRNA Termodifikasi** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Februari 2013



Ribka Djajanto

2443009053

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri
Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiatisme, maka saya bersedia
menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan
dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 15 Februari 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ribka Djajanto', with a horizontal line drawn underneath the name.

Ribka Djajanto
2443009053

**DOCKING PROTEIN ARGONAUTE dengan siRNA
TERMODIFIKASI**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
RIBKA DJAJANTO
2443009053

Telah disetujui pada tanggal 04 Februari 2013 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing,



Dr. phil. nat. Elisabeth Catherina W., M.Si.
NIK. 241. 97. 0301

ABSTRAK

DOCKING PROTEIN ARGONAUTE DENGAN siRNA TERMODIFIKASI

Ribka Djajanto
2443009053

Terapi gen adalah teknik pengobatan terhadap suatu penyakit melalui transfer bahan genetik ke tubuh pasien yaitu dengan mencegah diekspresikannya gen-gen yang abnormal atau dikenal dengan istilah *gene silencing*. Terapi gen mereparasi mRNA (*messenger RNA*) pada tahap translasi mRNA yang dikenal dengan istilah *small interfering RNA* (siRNA) atau *RNA interference* (RNAi). Penelitian sebelumnya telah mempelajari dupleks siRNA dan siRNA termodifikasi dengan simulasi dinamika molekul. Dalam penelitian ini dilakukan *docking* protein Argonaute (Ago) dengan siRNA dan empat siRNA termodifikasi yaitu satu modifikasi gugus ribosa, satu modifikasi pada *closing base pair*, dan dua modifikasi untaian basa dengan menggunakan program AutoDock dan FlexX. Pengamatan dilakukan pada posisi, afinitas ikatan, dan sifat struktural tersebut, yaitu parameter RMSD, ikatan hidrogen, dan jari-jari girasinya. Hasil interaksi *docking* modifikasi siRNA pasangan basa untaian C-G dengan protein argonaute memiliki afinitas yang lebih besar berdasarkan hasil *docking* baik dengan menggunakan AutoDock maupun FlexX.

Kata-kata kunci: Terapi gen, RNAi, siRNA, protein Argonaute, *Locked Nucleid Acid*, pasangan basa *canonical*, untaian C-G, untaian G-C

ABSTRACT

DOCKING ARGONAUTE PROTEIN WITH MODIFIED siRNA

Ribka Djajanto
2443009053

Gene therapy is a technique of disease treatment through the transfer of genetic material into the patient's body by preventing the expression of abnormal genes or known as gene silencing. Gene therapy repairs errors in mRNA (messenger RNA) derived by defective genes in mRNA translation mechanism that involves small interfering RNA (siRNA) or RNA interference (RNAi). The previous research has studied the duplex siRNA and siRNA modified with molecular dynamics simulations. In this work, protein Argonaute (Ago) was docked with siRNA and four modified siRNAs that consisted of one modification at the groups, one modification of the closing base pair, and two modified dangling bases by using AutoDock and FlexX programs. The binding modes and binding affinities were studied and structural parameters such as RMSD, hydrogen bonds, and radius of gyration were calculated. The results of docking interactions showed that the CG modified dangling base had the greatest binding affinity by using both AutoDock and FlexX programs.

Keywords: Gene therapy, RNAi, siRNA, Argonaute protein, Locked Nucleid Acid, Canonical base pair, CG dangling, GC dangling

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, karena atas berkat dan penyertaanNya, penulisan skripsi yang berjudul “Docking Protein Argonaute dengan siRNA Termodifikasi” dapat terselesaikan dengan baik. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Keberhasilan penulisan skripsi ini tentu tidak terlepas dari bantuan dan dukungan baik secara moral, spiritual, dan material dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini, disampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. phil. nat. Elisabeth Catherina W., S.Si., M.Si. selaku pembimbing yang telah banyak memberikan saran dan nasehat serta meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya selama penulisan skripsi ini.
2. Caroline, S.Si., M.Si., Apt. dan Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
3. Drs Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas sarana dan prasarana yang telah disediakan dan selaku wali studi yang telah membimbing dan memberi saran serta nasehat yang sangat berarti selama 3,5 tahun masa perkuliahan sebagai mahasiswi Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi beserta segenap staf, laboran, dan seluruh karyawan

serta dosen pengajar Fakultas Farmasi yang telah banyak membantu, mengajar dan memberikan ilmu kepada saya selama 3,5 tahun masa studi.

5. Papa, mama, Christina, Yonatan, Ruth Henny, serta keluarga besar Djayanto dan Kusuma lainnya yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuan baik secara moral, spiritual, dan material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Dero Meiyandri yang telah memberikan perhatian, semangat, dan dukungan secara moral dan spiritual selama masa studi dan penyusunan skripsi ini.
7. Teman-teman persekutuan Devi, Tirza, Griche, Febi, Dhinna, Cindy, Agnes, Widya, Lia yang telah banyak memberikan bantuan secara moral dan spiritual selama masa studi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Teman-teman gereja lainnya, para pemimpin, sponsor, sponsi, serta gembala Jimmy Budi Ariesta yang telah banyak memberikan bantuan secara moral dan spiritual selama masa studi.
9. Teman-teman Farmasi Deviani, Santi, Serly, Yulianatha, Olivia, Sylvina, Martha, Vonny, Aang, Shaka, Hendra, Eric yang selalu memberikan doa, dukungan, dan bantuan selama penyusunan skripsi dan menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
10. Teman-teman mahasiswa/i dan semua pihak yang telah membantu kelancaran pembuatan skripsi ini.

Akhir kata, disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun diharapkan untuk penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, Februari 2013

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
 BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang RNA.....	7
2.2. Tinjauan tentang protein Argonaute.....	9
2.3. Tinjauan tentang terapi siRNA.....	10
2.4. Tinjauan tentang siRNA dengan protein Argonaute.....	11
2.5. Tinjauan tentang LNA (<i>Locked Nukleic Acid</i>).....	12
2.6. Tinjauan tentang Pasangan Basa RNA.....	14
2.7. Tinjauan tentang <i>Docking</i>	15
2.8. Tinjauan tentang AutoDock.....	17
2.9. Tinjauan tentang FlexX.....	19
2.10. Tinjauan tentang <i>Scoring</i> dan <i>Ranking</i>	20
2.11. Tinjauan tentang Sifat Struktural.....	24
3 METODE PENELITIAN.....	27
3.1. AutoDock.....	27
3.2. FlexX.....	29
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	30
4.1. Hasil Percobaan.....	30

BAB	Halaman
4.2. Bahasan.....	34
5 SIMPULAN.	37
5.1. Simpulan.....	37
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	37
DAFTAR PUSTAKA	38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Data Energi <i>Docking</i> Ago-ligan.....	30
4.2. Data Skor <i>Docking</i> Ago-ligan.....	32
4.3. RMSD Superposisi Sisi Aktif Protein dengan Menggunakan Gromacs.....	34
4.4. Jari-Jari Girasi Sisi Aktif Protein	34
4.5. Urutan Afinitas Ikatan Ago-Ligan Hasil <i>Docking</i> AutoDock dan FlexX.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Pasangan basa <i>non-canonical</i> (C-U)	4
1.2. Pasangan basa <i>canonical</i> (C-G)	5
1.3. Pasangan basa C-U dimodifikasi menjadi pasangan basa C-G.....	5
1.4. Pasangan basa residu RNA dengan basa untaian G dan C.	5
1.5. Pasangan basa residu RNA dengan basa untaian C dan G.	6
2.1. Struktur tipe-tipe basa pada RNA.....	8
2.2. Interaksi siRNA dengan protein Argonaute	12
2.3. Struktur RNA dan modifikasinya menjadi LNA	13
2.4. Struktur LNA dalam kesetimbangan	14
2.5. Pasangan basa guanin dan sitosin yang terhubung dengan tiga ikatan hidrogen (A), Pasangan basa adenin dan timin yang terhubung dengan dua ikatan hidrogen (B).....	26
4.1. Posisi <i>Docking</i> Ago-Ligan dengan AutoDock. Ligan yang digunakan adalah siRNA (A), siLNA (B), modifikasi pasangan basa <i>canonical</i> (C), modifikasi untaian G-C (D), modifikasi untaian C-G (E).....	31
4.2. Posisi <i>Docking</i> Ago-Ligan dengan FlexX. Ligan yang digunakan adalah siRNA (A),siLNA (B), modifikasi pasangan basa <i>canonical</i> (C), modifikasi untaian G-C (D), modifikasi untaian C-G (E).....	33